FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N° 520

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude ROY

né le 31 août 1933 à MAMIROLLE (Doubs)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE IMMUNOLOGIQUE DE 33 CAS DE MALADIES COELIAQUES ET DE LEURS FAMILLES

Président : Monsieur Maurice LAMY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude ROY

né le 31 août 1933 à MAMIROLLE (Doubs)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE IMMUNOLOGIQUE DE 33 CAS DE MALADIES COELIAQUES ET DE LEURS FAMILLES

Président : Monsieur Maurice LAMY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes parents,

A ma femme,

A mes enfants,

A tous les miens.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546822_0025

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Professeur de Génétique Médicale à la Faculté
de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur.

En témoignage de mon respectueux
dévouement et de ma profonde recon-
naissance pour son constant soutien.

A Monsieur le Professeur B. N. HALPERN

Membre de l'Institut
Professeur au collège de France

qui nous a si aimablement accueilli en son laboratoire.

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean FREZAL

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et guidé de ses précieux conseils.

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon fidèl attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé Jean REY

En remerciement de son amicale collaboration à la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur d'Hygiène et Clinique de la première enfance
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Trousseau.

En témoignage de mon respectueux attachement et de ma profonde reconnaissance pour l'exemple et l'enseignement qu'il nous a donnés.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Pr. G. LAURENCE
Dr. J. A. LIEVRE
Pr. M. BARIETY
Pr. ABOULKER
Pr. JUSTIN-BESANCON
Pr. M. LAMY
Pr. M. LELONG

Externat en Ier :

Pr. C. LAROCHE
Pr. Agr. A. NENNA

Internat :

Pr. M. LELONG
Pr. J. DECOURT
Pr. P. MOZZICONACCI
Pr. R. BASTIN
Pr. M. LAMY
Pr. R. LAPLANE
Pr. agrégé D. ALAGILLE

A tous mes autres Maîtres :

Pr. SCHNEIDER in memoriam
Pr. C. POLONOVSKI
Pr. Agrégé F. GIRARD
Pr. Agrégé J. L. DE GENNES
Pr. Agrégé J. FREZAL
Pr. Agrégé G. LASFARGUES
Pr. Agrégé J. REY
Dr. G. ATTAL médecin des hôpitaux
Dr. C. LAPRESLE médecin des hôpitaux
Dr. VERLIAC, médecin des hôpitaux
Dr. GENTIL, médecin assistant des hôpitaux
Dr. D. GRAVELEAU, médecin assistant des hôpitaux
Dr. M. ETIENNE, médecin assistant des hôpitaux
Dr. BOISSE
Dr. E. C. HABIB
Dr. PHAM
Dr. J. ROBINEAU

A Mademoiselle M. DAVAL et aux Infirmières de l'Unité Métabolique

Leur rigueur et leur patience dans des tâches souvent ingrates ont permis cette étude.

A Mademoiselle A. BRANELEC

Elle m'a initié aux techniques d'immunologie et guidé avec une gentillesse et un sourire de tous les instants.

INTRODUCTION

La maladie coeliaque est la cause la plus fréquente des syndromes de malabsorption. Ses caractères sont bien précisés . Sa pathogénie demeure discutée. Certains attribuent l'intolérance au gluten à un déficit enzymatique qui se situerait dans la muqueuse intestinale ; d'autres considèrent que tous ces troubles sont la conséquence d'une réaction immunologique.

Dans ce travail, nous avons recherché et dosé les anticorps circulant contre différentes protéines alimentaires, en particulier, contre une fraction de gluten, la gliadine, chez 33 enfants atteints de maladie coeliaque, et chez 151 de leurs ascendants et collatéraux. Nous avons comparés les résultats avec ceux obtenus dans un groupe d'enfants témoins et nous avons discuté leur signification.

Cette étude a été réalisée à la clinique de génétique du professeur Maurice LAMY sous la direction des Professeurs agrégés J. FREZAL et J. REY avec l'aide de l'INSERM (directeur général : Docteur E. AUJALEU). Nous tenons à leur exprimer ici toute notre reconnaissance. Les prélèvements ont été faits dans les familles des malades par les Docteurs M. L. GUILLEMOT, F. LORAIN, N. GUERIN, N. AJJAN, nous les remercions très vivement.

Les recherches d'anticorps sériques ont été faites par une technique utilisée et mise au point par le Professeur B.N. HALPERN et ses collaborateurs qui ont eu l'extrême gentillesse de nous accueillir dans leur laboratoire de l'Hôpital Broussais.

Enfin nous remercions le Docteur J. LALANDE des conseils qu'il a bien voulu nous donner, ce travail constituant la suite du sien (26).

oOo

MATERIEL CLINIQUE

Notre étude a été faite chez des enfants normaux, chez des enfants atteints de maladie coeliaque , et chez un certain nombre de leurs ascendants et collatéraux.

A - ENFANTS TEMOINS :

104 enfants âgés de 1 mois à 14 ans, hospitalisés pour des affections diverses non entérales, ont été étudiés. Les anticorps anti-gliadine ont été recherchés chez tous. Les anticorps antibéta-lactoglobuline chez 64 d'entre eux, anti-caséine chez 63, et les anticorps antiprotéines du riz chez 55.

- 7 de ces enfants sont âgés de 0 à 6 mois,
- 10 " " 6 mois à 1 an,
- 13 " " 1 an à 2 ans,
- 13 " " 2 ans à 4 ans,
- 61 " " ont plus de 4 ans

B - ENFANTS ATTEINTS DE MALADIE COELIAQUE :

Nous avons recherché les anticorps contre la gliadine, la bétalactoglobuline, la caséine, l'extrait protéique de riz chez 33 enfants atteints de maladie coeliaque. Le diagnostic de cette affection a été porté, chez ceux-ci,

sur les critères cliniques, biologiques, radiologiques, anatomiques et évolutifs qui ont été exposés dans le rapport de M. LAMY, J. FREZAL et J. REY sur les stéatorrhées par troubles de l'absorption intestinale (27). En groupant nos résultats avec ceux de LALANDE qui en avait déjà étudié 29, le nombre total de malades atteints de maladie coeliaque, examinés au point de vue immunologique, est de 38. Pour la plupart ces malades ont été l'objet de plusieurs dosages d'anticorps à des dates différentes.

C - FAMILLES DE MALADES :

151 prélèvements ont été faits dans 18 familles de malades, 8 familles ayant été étudiées plus complètement.

Les critères de sélection ont été dans tous les cas, le bon vouloir, le désir de coopération et la proximité du lieu d'habitation des différents sujets.

Aucun élément clinique n'est entré dans ces critères.

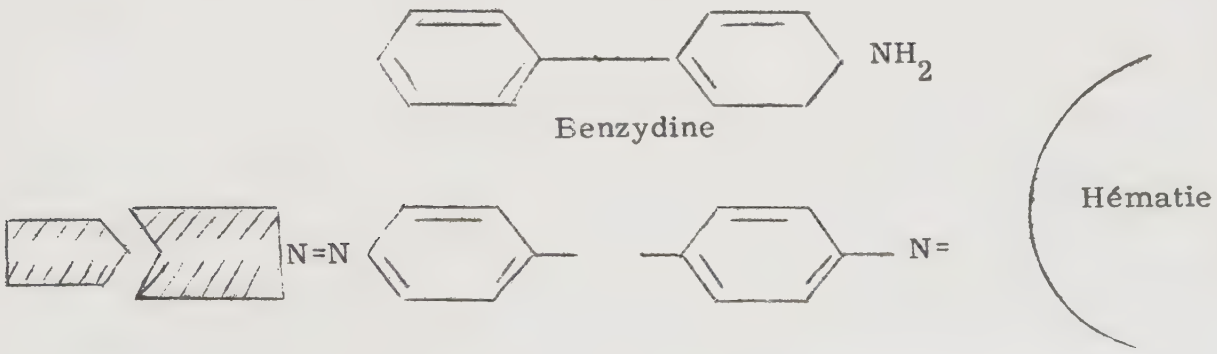
Les degrés de parenté sont précisés, dans les tableaux, au chapitre des résultats.

oOo

TECHNIQUE

Nous avons employé la technique de l'hémagglutination passive, utilisant des hématies traitées par la benzidine, décrite par CAMPBELL et PAULING, STAVISKY et ARQUILA, SEHON et FRICH et mise au point par HALPERN et coll. (19).

Dans cette technique, l'antigène est fixé sur les hématies par double diazotation, la benzidine formant une sorte de pont chimique entre l'antigène et une protéine de la surface de l'hématie (voir schéma).



En l'absence d'anticorps circulants, les hématies sédimentent normalement. En revanche, lorsqu'un antigène se combine avec un anticorps spécifique, il se produit une agglutination que reflète celle des hématies.

Cette réaction est quantitative, il suffit de réaliser des dilutions successives du sérum à étudier et de noter la dilution jusqu'à laquelle se produit l'agglutination.

DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE (d'après HALPERN et Coll.) (I9)

A - Préparation des hématies marquées :

On utilise des hématies de lapin. Le sang, prélevé à la veine auriculaire, est mélangé à parties égales avec une solution d'Alsévère ; il est centrifugé à 1500 tours/minute et les hématies sont lavées 3 fois au sérum physiologique.

La fixation de l'antigène sur les globules rouges est obtenue en présence de benzidine.

Les proportions de benzidine, G.R., antigène doivent être déterminées avec précision, et il faut toujours pratiquer les dosages dans les conditions optima pour éviter qu'il ne se produise une diazotation entre deux molécules d'antigène ou entre deux hématies. Ces proportions varient suivant l'antigène utilisé.

On effectue des essais successifs en "marquant" les G.R. en présence de quantités croissantes d'antigène (1 à 3 mg en augmentant de 0,5 mg à chaque essai) avec des concentrations différentes de Benzydine. On choisit la solution qui donne en l'absence d'immun-sérum, la sédimentation la + franche des G.R. et en présence de l'immun-sérum l'hémagglutination la + nette.

1 - Pour obtenir les hématies marquées, on met successivement dans un tube à hémolyse :

- l'antigène en quantité précisée , comme il vient d'être dit,

- sérum physiolcgique : 1 ml
- tampon phosphaté pH 7,3 QSP 3 ml
- les globules rouges de lapin dilués au 1/2 dans du sérum physiologique : 0,15 ml,
- la benzidine en sclution au 1/15 dans du tampon phosphaté : en quantité déterminée selon l'antigène.

2 - Laisser le mélange 20 minutes à la température du laboratoire.

3 - Centrifuger ensuite 5 minutes à 1500 tours/minute.

4 - Laver deux fois avec le tampon phosphaté,

5 - Centrifuger et décanter une 3e fois.

6 - Ajouter le diluant jusqu'à un volume de 2,5 ml.

A ce moment, les globules rouges marqués sont pêts à être utilisés.

B - Préparation du sérum à étudier et mise en contact avec les hématies marquées.

1 - Décomplémenter le sérum en le laissant 30 mn à 56°.

2 - Epuiser le sérum de ses agglutinines naturelles en mettant dans un tube à hémolyse :

- sérum à étudier : 2 ml
- hématies lavées : 0,2 ml

Laisser en contact 30 minutes puis centrifuger 5 minutes à I500 tours/minute.

3 - Recueillir le sérum et faire des dilutions allant du 1/2 au 1/2048. Les dilutions sont faites directement dans les alvéoles de la plaque à hémagglutination, de la manière suivante :

. 0,5 cc de diluant dans chaque alvéole de la plaque,

. 0,5 cc de sérum dans la Ier alvéole; on prend 0,5 cc de ce mélange que l'on verse dans l'alvéole suivante et ainsi de suite.

Nota : diluant : - tampon phosphaté pH 7,3 : 99 ml
- sérum de lapin ..... : 1 ml

4 - Verser ensuite dans chaque alvéole 2 gouttes de GR marqués.

5 - Laisser au repos à la température du laboratoire pendant 6 à 12 heures, en recouvrant la plaque d'une feuille de papier cartonné.

C - Précautions indispensables :

1 - Pratiquer 2 essais témoins :
- l'un avec des G.R. non marqués
- l'autre avec un sérum non immunisé et des GR marqués.

2 - Pratiquer toujours des épreuves d'épuisement :
- une hémagglutination passive avec des sérums dont les anticorps ont été épuisés au préalable in vitro par addition d'un excès d'antigène, doit être négative.

Cette épreuve a été réalisée pour la totalité de nos immuns-sérums positifs et nous avons systématiquement annulé les résultats positifs qui ne s'accompagnaient pas d'une épreuve d'épuisement négative.

D - Lecture des résultats :

La lecture est faite après 12 heures.

Résultats négatifs : on observe au fond de l'alvéole une petite pastille ronde de 5 mm de diamètre environ, formée de GR sédimentés ; le surnageant est limpide.

Résultats positifs : on observe en partant des premières dilutions la formation d'une couche d'hématies qui se déposent incomplètement sur les parois de l'alvéole, sans former comme dans le cas précédent une pastille homogène. A partir d'une certaine dilution, on observe la formation de la pastille régulière d'hématies sédimentées en totalité au fond de l'alvéole. Le titre d'anticorps est celui de la dernière dilution qui donne une réaction positive.

E - Causes d'erreurs :

1 - L'hémolyse : gène la lecture. Elle est due en règle à une erreur de prélèvement ou de technique (sérums non décomplémentés).

2 - L'altération des sérums :

- Les sérums infectés peuvent entrainer une fausse agglutination ; mais l'épreuve d'épuisement positive permet de reconnaitre l'erreur. On évite l'infection en conservant les sérums au froid (chambre froide ou congélateur). Nous n'avons pas rencontré de sérum infecté dans notre étude.

- Le vieillissement des sérums nous parait être une cause d'erreurs beaucoup plus importante. La conservation des immunsérums est délicate. Faite à - 15° ou à + 4°, nous avons vu baisser le titre des anticorps d'au moins une dilution après une semaine et de 50 % à 80 % après 15 jours de conservation. L'hémagglutination doit donc être recherchée sur le sérum frais, sinon les résultats positifs pourront seuls être retenus.

F - Interprétation des résultats :

La constatation des résultats positifs pour de faibles dilutions (1/2, 1/4, 1/8) est très courante quels que soient l'antigène et le sérum utilisés.

De même que GUNTHER (16) et ALARCON - SENOVIA (1) nous pensons qu'il faut considérer des zones de négativité et des zones de positivité. Nous avons considéré les résultats ainsi :

- 0 à $\frac{1}{32}$ négatifs
- 1/64 à 1/256 moyennement positifs
- 1/512 à 1/2048 et plus, : fortement positifs.

G - Antigènes utilisés :

1 - Extrait alcoolique de gluten de blé : en suspension dans la glycérine. Il est fourni par les laboratoires Hollister-Stier de Los Angelès.

Cette préparation correspond à la fraction GUF du gluten de blé, très riche en gliadine.

2 - Extrait protéique du riz : en suspension dans la glycérine fourni par les mêmes laboratoires.

3 - La béta-lactoglobuline : préparée selon la méthode de ASCHAFFENBURG et DREWRY (15).

4 - La caséine : préparée par précipitation à pH acide (15)

La caséine et la béta-lacto sont conservées après lyophillisation, à + 4 ° et remises en suspension dans du sérum physiologique pour la pratique des réactions et conservées ensuite à -20°.

oOo

RESULTATS

A - ENFANTS TEMOINS

Nous distinguons, dans ces résultats, nos résultats personnels puis l'ensemble des résultats recueillis dans la thèse de LALANDE (26) et la notre (résultats globaux).

1 - Anticorps antigliadine :

a - Résultats personnels :

Le taux d'agglutination est inférieur ou égal à $\frac{1}{32}$ chez 98 des 104 enfants étudiés ; il est moyennement positif chez les 6 autres (tableau 1).

b - Résultats globaux :

Une agglutination supérieure ou égale à 1/64 est trouvée chez 11 enfants témoins sur 170, soit 6,5 % des cas. Dans 2 de ces cas qui concernaient des enfants de moins de 2 ans, le taux des anticorps était fortement élevé (tableau 2).

TEMOINS ANTICORPS ANTI-GLIADINE

A - PERSONNELS (tableau 1)

	0 à 1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
0 à 6 mois	7			7
6 mois à 1 an	9	1		10
1 an à 2 ans	13			13
2 ans à 4 ans	13			13
au-dessus de 4 ans	56	5		61
Totaux	98	6		104

B - GLOBAUX (tableau 2)

	0 à 1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
0 à 6 mois	21			21
6 mois à 1 an	24	3	1	28
1 an à 2 ans	27	1	1	29
2 ans à 4 ans	25			25
Au-dessus de 4 ans	62	5		67
Totaux	159	9	2	170

II - Anticorps anti-bétalactoglobuline :

a - Résultats personnels :

Le taux d'agglutination est inférieur ou égal à 1/32 chez 62 des 64 enfants étudiés ; il est moyennement positif chez les deux autres (tableau n° 3).

b - Résultats globaux :

Une agglutination supérieure ou égale à 1/64 est trouvée chez 6 enfants sur 110, soit moins de 5 % des cas. Dans un de ces cas, le taux des anticorps était fortement élevé chez un jeune enfant de moins de 1 an. (tableau n° 4).

TEMOINS ANTICORPS - ANTI-BETAGLOBULINES

A - PERSONNELS (Tableau n° 3)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
0 à 6 mois	5	1		6
6 mois à 12 mois	8	1		9
1 an à 2 ans	12			12
2 ans à 4 ans	6			6
au-dessus de 4 ans	31			31
Totaux	62	2		64

B - GLOBAUX (tableau n° 4)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
0 à 6 mois	15	1		16
6 mois à 1 an	21	3	1	25
1 an à 2 ans	20	1		21
2 ans à 4 ans	12			12
au-dessus de 4 ans	36			36
Totaux	104	5	1	110

III - Anticorps anticaséine :

a - Résultats personnels :

Le taux d'agglutination est inférieur ou égal à 1/32 chez les 63 enfants étudiés. Aucun résultat positif n'est enregistré (tableau n° 5).

b - Résultats globaux :

Une agglutination supérieure ou égale à 1/64 est trouvée chez un enfant sur 89 soit un peu plus de 1%. Ce résultat était moyennement positif, et concernait un enfant ayant des anticorps contre la bétalactoglobuline (tableau n° 6).

TEMOINS - ANTICORPS ANTI-CASEINE

A - RESULTATS PERSONNELS (tableau n° 5)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
0 à 6 mois	4			4
6 mois à 1 an	9			9
1 an à 2 ans	11			11
2 ans à 4 ans	7			7
au-dessus de 4 ans	32			32
Totaux	63			63

B - RESULTATS GLOBAUX (tableau n° 6)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2058	Totaux
0 à 6 mois	9			9
6 mois à 1 an	17	1		18
1 an à 2 ans	15			15
2 ans à 4 ans	10			10
Au-dessus de 4 ans	37			37
Totaux	88	1		89

IV - Anticorps contre les protéine de riz :

- Résultats personnels (tableau n° 7)

Le taux d'agglutination est inférieur ou égal à 1/32 chez 52 enfants des 55 étudiés. Il est moyennement positff chez les 3 autres. Soit environ 6% de résultats positifs.

	0-1/32	1/64-1/256	1/512 -1/2058	Totaux
0 à 6 mois	4			4
6 mois à 1 an	5			5
1 an à 2 ans	7	1		8
2 ans à 4 ans	5			5
au-dessus de 4 ans	31	2		33
Totaux	52	3		55

B - ENFANTS ATTEINTS DE MALADIE COELIAQUE

Dans cette partie, tous les résultats (ceux de LALANDE et les notres) ont été groupés.

I - Avant tout traitement :

11 malades ont été examinés avant tout traitement : 6 ont des anticorps anti-gliadine dont 4 à un titre élevé ;

2 ont à la fois des anticorps anti bétalactoglobines et anti-caséeine (sur 10 malades examinés) ; 1 a des anticorps anti-riz (sur 3 examinés) (tableau n° 8) .

MALADES NON TRAITES (tableau n° 8)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Anti-corps contre la gliadine	5	2	4	11
Anticorps contre béta-lactoglobine	7	3	0	10
Anticorps contre la caséine	8	2	0	10
Anticorps contre le riz	2	1	0	3

II - Avec gluten, avant ou après traitement :

Si l'on considère globalement les malades non traités (groupe précédent) et les malades qui ont été remis à un régime normal, 28 malades consommaient du gluten à un moment ou à un autre de l'étude immunologique. 15 ont des anticorps contre la gliadine, dont 11 à un titre élevé ; 4 sur 20 ont des anticorps contre la béta-lactoglobine, 3 sur 21 contre la caséine et 5 sur 17 contre l'extrait protéique de riz. (tableau n° 9)

MALADES CONSOMMANT DU GLUTEN (tableau n° 9)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Anticorps contre la gliadine	13	4	11	28
Anticorps contre la béta-lactoglobuline	16	3	1	20
Anticorps contre la caséine	18	3	0	21
Anticorps contre le riz	12	4	1	17

III - En fonction du régime et de sa durée.

1 - Chez 8 malades, les dosages ont été répétés pendant les 3 premiers mois du régime sans gluten ; 3 seulement avaient des anticorps contre la gliadine avant la suppression des farines ; 3 sur les 5 qui n'en avaient pas, en ont eu à un taux significatif après 2 semaines, 6 semaines ou 3 mois ; dans un cas "positif" avant traitement, le taux des anticorps s'est aussi élevé nettement (tableau n° 10).

2 - Chez 37 malades les dosages ont été effectués après 3 mois à 4 ans de régime avec ou sans gluten. Plusieurs classes ont été séparées en fonction de la durée du régime : 0 à 3 mois, 3 à 12 mois, etc... . Un certain nombre de malades ont été examinés plusieurs fois. Ils peuvent donc apparaître dans les tableaux dans plusieurs cases (correspondantes à des durées de régime différentes) mais pour chaque malade un seul résultat par classe a été retenu. Ce résultat est celui qui correspond à la plus longue période de régime pour la classe considérée.

REGIME SANS GLUTEN

a - Anticorps contre la gliadine :

Après 3 mois de régime, la fréquence des résultats est la même qu'avant la suppression du gluten : 5 fois sur 10 malades examinés.

Entre 3 mois et 1 an, le résultat est positif 5 fois sur 15 .

Entre 1 et 2 ans, il est positif 2 fois sur 8, et après 2 ans une seule fois sur 7 (tableau n° 11).

b - Anticorps contre les autres protéines alimentaires :

Les anticorps contre la béta lactoglobuline , la caséine et le riz diminuent parallèlement (3 tableaux n° 12, 13, 14).

EVOLUTION DES ANTICORPS SOUS L'EFFET DU REGIME SANS GLUTEN PENDANT LES 3 PREMIERS MOIS (tableau n° 10)

CAS	Avec gluten	2 semaines sans gluten	6 semaines	3 mois
n° 1 - Gliadine	1/256	1/1024	1/256	1/16
Béta-lacto.	1/32	1/256		1/8
Caséine				1/8
n° 2 - Gliadine	(-)	1/16		1/128
Béta-lacto.		(-)		1/32
Caséine		(-)		
n° 3 - Gliadine	1/2048	1/256	1/16	
Béta-lacto	1/16	1/16	1/32	
Caséine	1/8	1/4	1/16	
n° 4 - Gliadine	1/2048	1/2048	1/512	1/4
Béta-lacto.	1/128	1/128	1/64	1/16
Caséine	1/16	1/32	1/8	1/8
n° 5 - Gliadine	1/8	1/64	1/16	
Béta-lacto	1/16	1/128	1/32	1/16
Caséine				
n° 6 - Gliadine	(-)	(-)	1/64	
Béta-lacto	(-)	(-)	(-)	
Caséine	(-)	(-)	(-)	
Riz	(-)	(-)	(-)	
n° 7 - Gliadine	(-)	(-)	(-)	1/16
Beta-lacto		1/32	1/128	(-)
Caséine		1/128	1/64	(-)
Riz	(-)	(-)	(-)	(-)
n° 8 - Gliadine	1/2	1/4	1/8	(-)
Béta-lacto	(-)	(-)	1/32	(-)
Caséine			1/8	
riz				

ANTICORPS CONTRE LA GLIADINE EN FONCTION DU REGIME
(tableau n° 11)

	Négatifs	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Malades avec gluten	10	4	14	28
Malades sans gluten depuis 3 mois	5	4	1	10
Malades sans gluten depuis 3 mois à 12 mois	10	3	2	15
Malades sans gluten depuis 1 an à 2 ans	6	2	0	8
Malade sans gluten depuis plus de 2 ans	6	0	1	7

ANTICORPS CONTRE LA BETA-LACTOGLOBULINE EN FONCTION DU REGIME (tableau n° 12)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Malades avec gluten	16	3	1	20
Malades sans gluten depuis 3 mois	5	3	1	9
Malades sans gluten depuis 3 mois à un an	7	2	2	11
Malades sans gluten depuis 1 à 2 ans	5	1	1	7
Malades sans gluten depuis plus de 2 ans	5			5

ANTICORPS CONTRE LA CASEINE EN FONCTION DU REGIME (tableau n° 13)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Malades avec gluten	17	2		19
Malades sans gluten depuis 3 mois	7	1		8
Malades sans gluten depuis 3 mois à 1 an	12	1		13
Malades sans gluten depuis 1 an à 2 ans	6			6
Malades sans gluten depuis plus de 2 ans	6			6

ANTICORPS CONTRE L'EXTRAIT PROTEIQUE DE RIZ EN FONCTION DU REGIME (tagleau n° 14)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Malades avec gluten	14	4	1	19
Malades sans gluten depuis 3 mois	3		1	4
Malades sans gluten depuis 3 mois à 1 an	7		1	8
Malades sans gluten depuis 1 an à 2 ans	5		1	6
Malades sans gluten depuis plus de 2 ans	4			4

Tous les résultats sont regroupés dans le tableau suivant, où le premier chiffre indique le nombre de résultats positifs et le second le nombre de malades étudiés.

FREQUENCE DES RESULTATS POSITIFS EN FONCTION DE LA DUREE DU REGIME (tableau n° 15)

Durée du régime sans gluten	3 mois	de 3 mois à 1 an	1 an à 2 ans	Plus de 2 ans
Gliadine	5/10	5/15	2/8	1/7
Béta-lacto.	4/9	4/11	2/7	0/5
Caséine	1/8	1/13	0/6	0/6
Riz	1/4	1/8	1/6	0/4

APRES LA REINTRODUCTION DU GLUTEN (rechute)

a - Anticorps contre la gliadine

Dans la première année qui suit la réintroduction, des farines dans le régime, 6 enfants sur 10 ont des anticorps contre la gliadine (60 %) ; entre 1 et 2 ans, le résultat est positif chez 4 sur 6 ; en groupant ces deux périodes et en ne retenant qu'un seul résultat par malade, on retrouve un résultat positif 8 fois sur 13 (61 %), après plus de 2 ans de régime normal, 7 malades sur 9 ont des anticorps contre la gliadine (78 %) (tableau n° 16).

ANTICORPS CONTRE LA GLIADINE EN FONCTION DE LA DUREE DU REGIME NORMAL APRES LA REINTRODUCTION DU GLUTEN (RECHUTE) (tableau n° I6)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux	Fréquence des résultats positifs
Gluten depuis toujours	5	2	4	11	6/11
Gluten réintroduit depuis 1 à 12 mois	4	3	3	10	6/10
Gluten réintroduit depuis 12 à 24 mois	2	0	4	6	4/6
Gluten réintroduit depuis + de 24 mois	2	2	5	9	7/9

b - Anticorps contre les autres protéines alimentaires

Pendant les deux premières années du régime normal, on ne trouve des anticorps contre les autres protéines alimentaires, que dans un cas sur 13 (ANTI-RIZ); après 2 ans et souvent plus les anticorps contre la bétalacto-globuline sont présents 2 fois sur 5, les anticorps contre la caséine 1 fois sur 3 et les anticorps contre le riz 3 fois sur 5 (tableau n° 17).

Tableau n° 17

			0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux	Fréquence des résultats positifs
Gluten depuis toujours	B-L	7	3			10	3/7
	CAS	8	2			10	2/8
	RIZ	2	1			3	1/3
Gluten réintroduit depuis 1 à 12 mois	B-L	6				6	0/6
	CAS	4				4	0/4
	RIZ	5			1	5	1/5
Gluten réintroduit depuis 12 à 24 mois	B-L	6				6	0/6
	CAS	6				6	0/6
	RIZ	4				4	0/4
Gluten réintroduit depuis + de 24 mois	B-L	3	1		1	5	2/5
	CAS	3	1			4	1/4
	RIZ	2	3			5	3/5

C - FAMILLES DES MALADES

Des anticorps anti-gliadine ont été retrouvés chez 11 sujets parmi les 151 ascendants et collatéraux de 18 malades ; 4 fois les résultats étaient fortement positifs ; ces anticorps ont été décelés 2 fois chez la mère du malade, 3 fois chez des germains, 1 fois chez un oncle et 5 fois chez des cousins germains. La fréquence des résultats positifs est de 7,2 %.

Dans une famille (fam. SEG...) on note toutefois une fréquence plus élevée : 24 %; 3 des 4 résultats très positifs sont groupés dans cette famille.

Des anticorps contre la béta-lactoglobuline ont été trouvés chez 4 sujets sur les 63 pour lesquels cet examen a été fait ; 2 sur 52 ont des anticorps contre la caséeine et 9/145 contre l'extrait protéique de riz.

En définitive, on trouve des anticorps contre les protéines alimentaires chez 18 sujets :

- 1 a des anticorps contre 4 protéines dont la gliadine,
- 1 a des anticorps contre 3 protéines dont la gliadine,
- 3 ont des anticorps contre 2 protéines dont la gliadine
- 7 ont des anticorps contre d'autres protéines que la gliadine le plus souvent contre le riz (6 cas)
- 6 ont seulement des anticorps contre la gliadine.

ANTICORPS CONTRE LA GLIADINE (tableau n° 18)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Pères et mères	29	2	0	31
Germains	21	2	1	24
Oncles et tantes	40	0	1	41
cousins germains	50	3	2	55
Totaux	140	7	4	151

ANTICORPS CONTRE LA BETA-LACTOGLOBULINE (tableau n° 19)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Pères et mères	12	1		13
Germains	17	1		18
Oncles et tantes	12	0		12
Cousins germains	18	2		20
Totaux	59	4		63

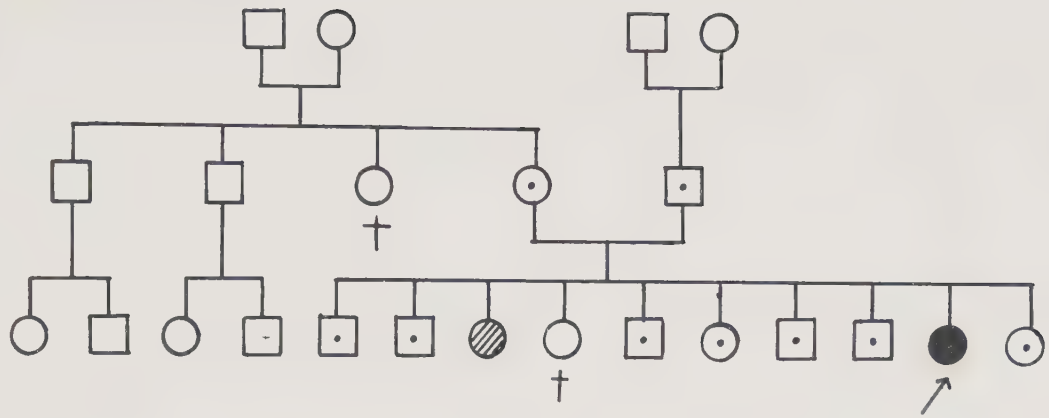
ANTICORPS CONTRE LA CASEINE (tableau n° 20)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Pères et mères	12	1		13
Germains	17			17
Oncles et tantes	7			7
Cousins germains	14	1		15
Totaux	50	2		52

ANTICORPS CONTRE L'EXTRAIT PROTEIQUE DU RIZ (tableau n° 21)

	0-1/32	1/64-1/256	1/512-1/2048	Totaux
Pères et mères	23	2	1	26
Germains	21	3		24
Oncles et tantes	38	2		40
Cousins germains	54	1		55
Totaux	136	8	1	145

Famille MAF.



□ non étudié

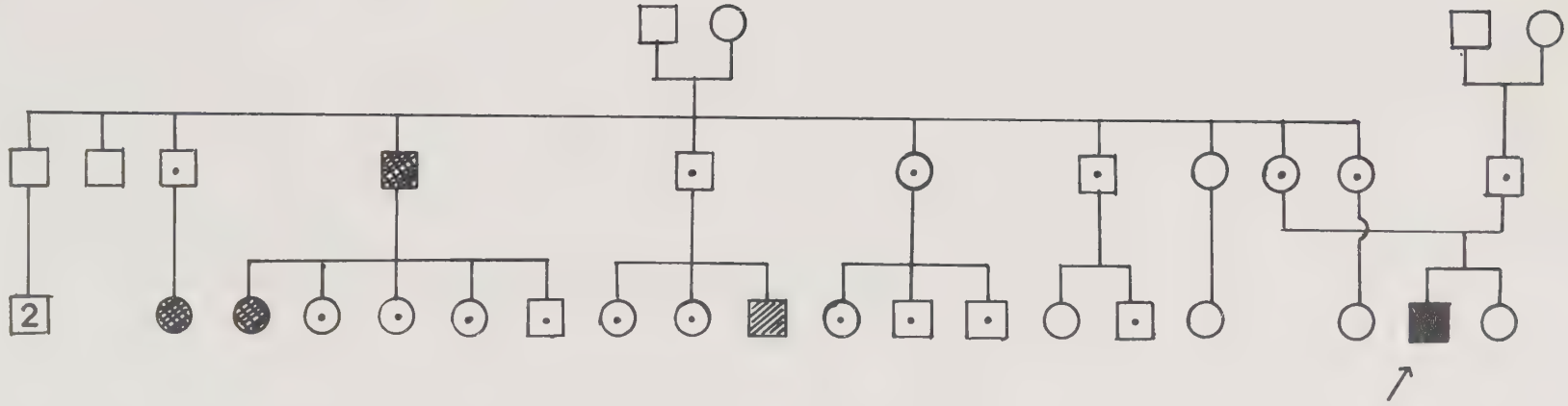
⊡ étudié - taux anticorps antiblé $< \frac{1}{64}$

■ maladie cœliaque

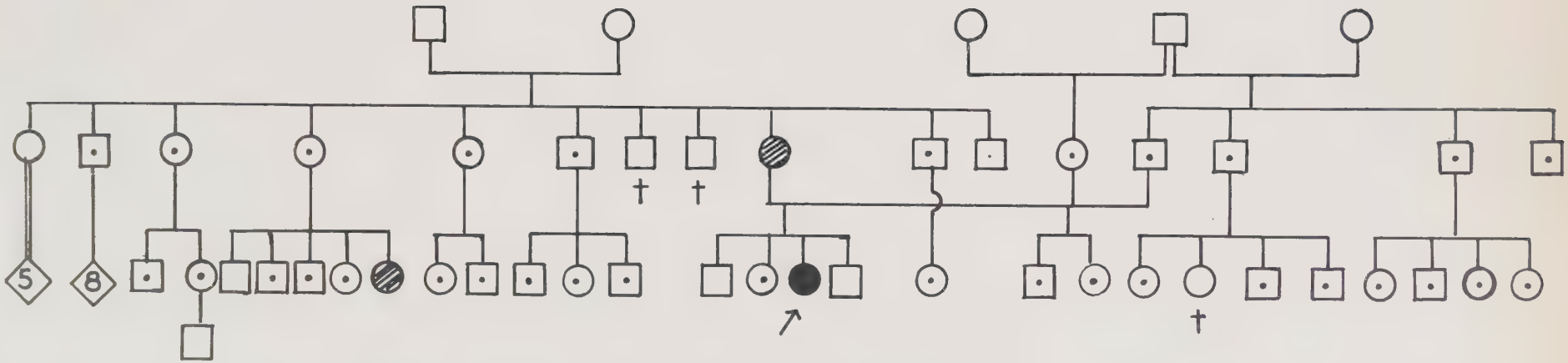
▨ taux anticorps antiblé $\geqslant \frac{1}{64}$ et $\leqslant \frac{1}{256}$

▩ taux anticorps antiblé $\geqslant \frac{1}{512}$

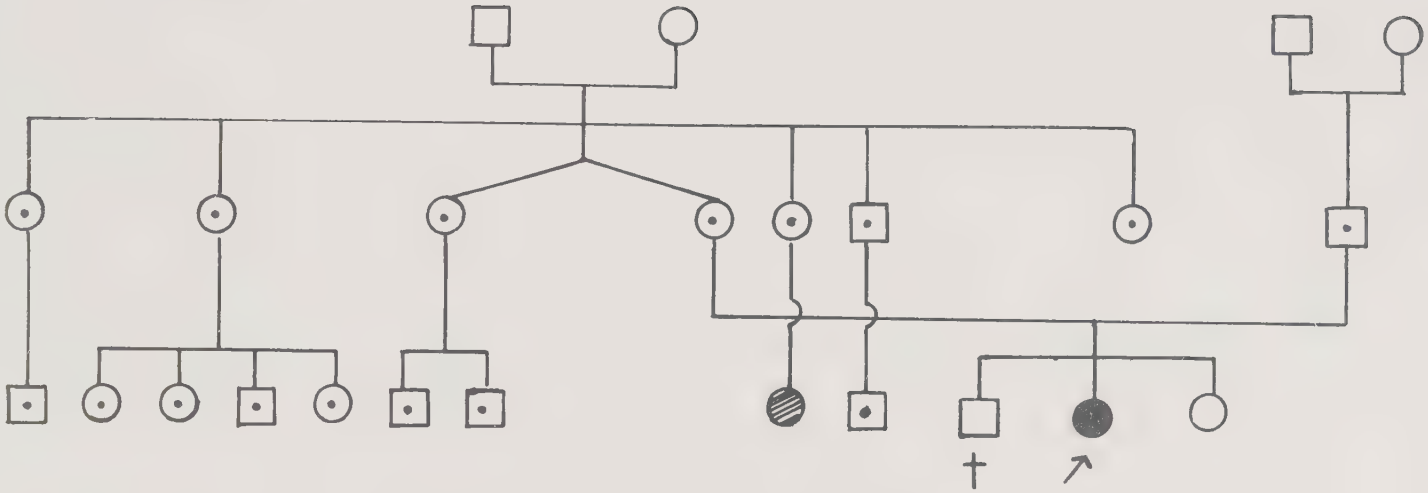
Famille SEG.



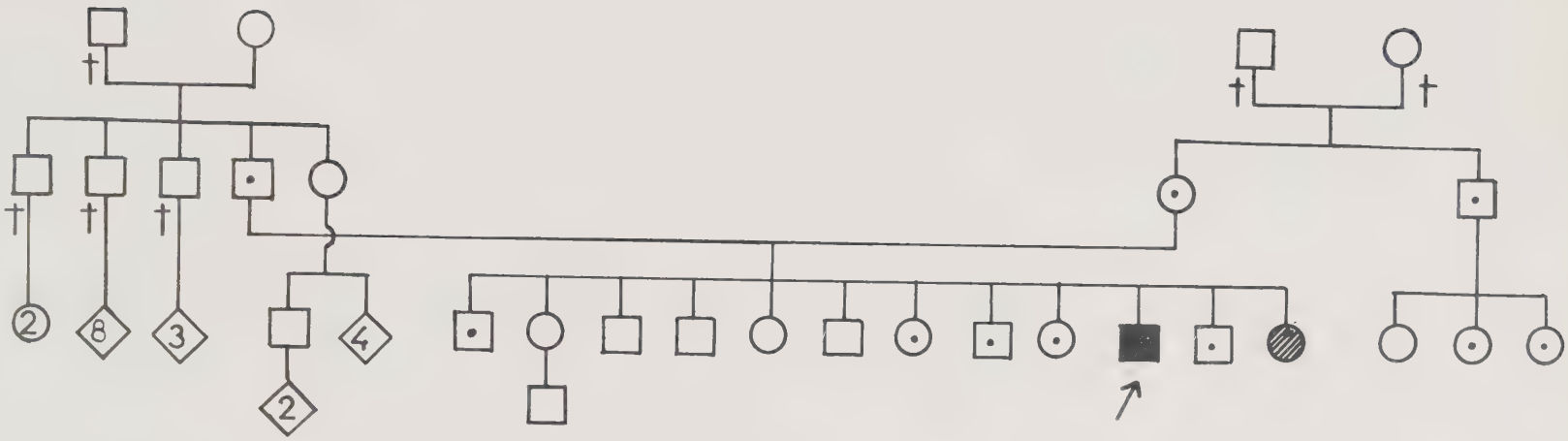
Famille BEL.



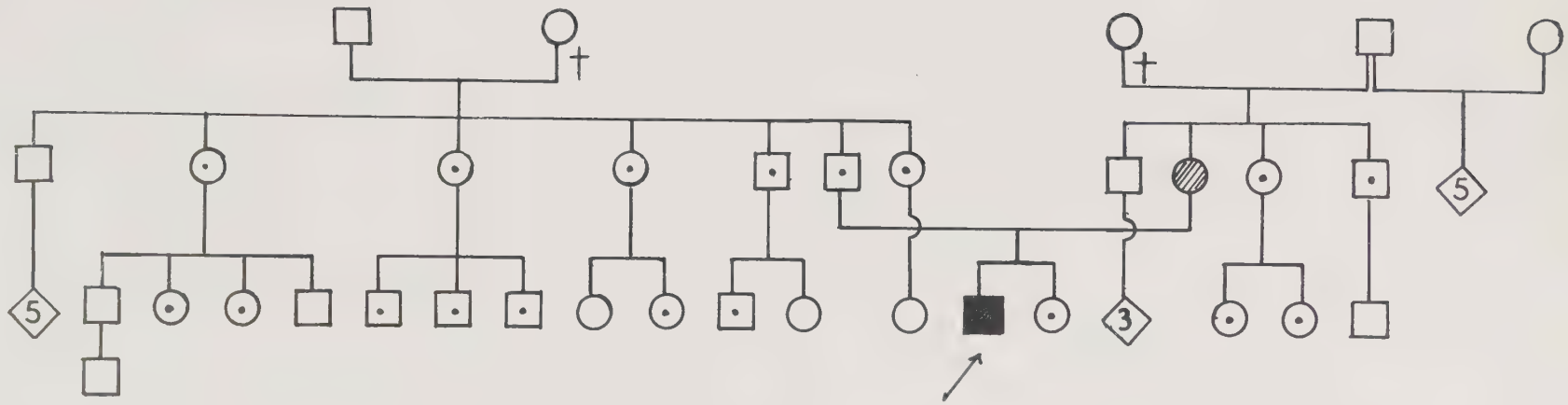
Famille CAM.



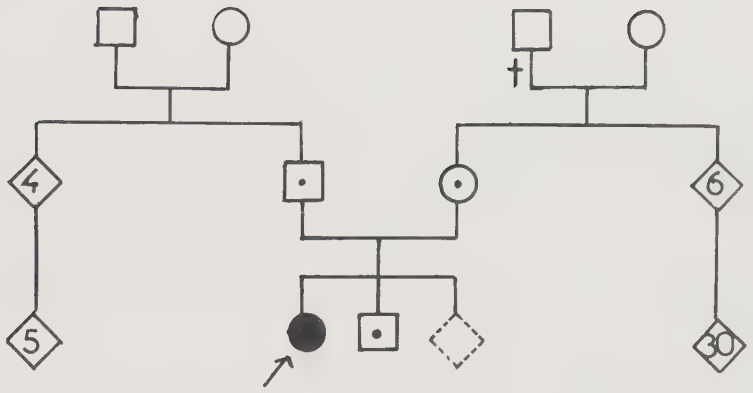
Famille GAR.



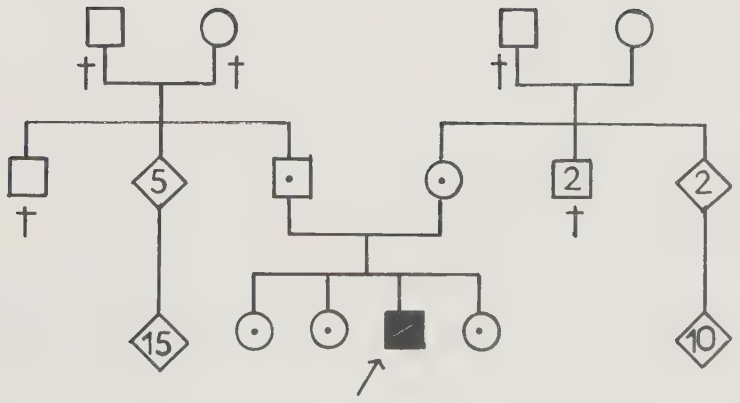
Famille KIT.



Famille LON.



Famille MOR.



DISCUSSION

La comparaison de nos résultats avec ceux des autres auteurs n'est pas toujours possible en raison de la diversité des techniques immunologiques employées. Il en existe, en effet, au moins six :

- la réaction de précipitation en gélose selon la méthode d'OUCHTERLONY,
- la réaction de précipitation en tube dite de l'interface
- la réaction de déviation ou de fixation du complément,
- la réaction d'hémagglutination passive, utilisant les hématies traitées par l'acide tannique, technique de BOYDEN et GUNTHER (6),
- la réaction d'hémagglutination passive, utilisant les hématies traitées par la benzidine.
- l'anaphyllaxie cutanée passive chez le cobaye.

La sensibilité de ces méthodes varie de 1 à 1000.

Les trois premières sont les moins sensibles. Les réactions d'hémagglutination à la benzidine et à l'acide tannique donnent des résultats comparables. Enfin, la méthode d'anaphyllaxie cutanée passive, qui serait la plus fine, n'a pas été employée pour la recherche des anticorps contre la gliadine.

I - ANTICORPS CHEZ LES SUJETS TEMOINS

A - Les anticorps contre la gliadine :

Nous avons mis en évidence une élévation modérée mais significative des anticorps contre la gliadine chez 6 % des sujets témoins. Ces résultats sont semblables à ceux de LALANDE* (26) (même technique, même antigène) qui en a trouvé chez 8 % des sujets qu'il a étudiés, et à ceux de BERGER et FREUDENBERG (déviation du complément et gliadine) (4) qui en ont décelé chez 10 % de leurs témoins. TAYLOR et coll. (36) (technique de BOYDEN; fraction III de FRAZER) les ont trouvés chez 20 % des enfants et chez 8 % des adultes normaux. En revanche, HEINER et coll. (21) (immuno-diffusion) ; gliadine purifiée) et ALARCON-SENOVIA (1) (technique de BOYDEN et fraction III de FRAZER) ne les a jamais mis en évidence.

Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées pour rendre compte de ces faits.

1 - On peut discuter en premier, une erreur de technique, bien que la disparition des anticorps après épuisement la rende peu probable. Surtout on peut se demander si les sérums dans lesquels l'agglutination se produit jusqu'à une dilution voisine de la limite fixée arbitrairement (1/32) ne sont pas classés à tort dans le groupe des résultats positifs. Il en était probablement ainsi pour un des 3 enfants - sur les 6 positifs - pour lesquels nous avons refait un 2e dosage, huit jours plus tard, et pour un des témoins étudié par LALANDE. Dans les autres cas qui ont été vérifiés, le titre des anticorps est resté compris entre 1/64 et 1/256, excluant définitivement une erreur de lecture.

2 - En second lieu, l'hypothèse d'une maladie coeliaque latente, peut être envisagée. On sait en effet qu'il existe des formes frustes, qui se

---

* la technique et l'antigène utilisés sont indiqués entre parenthèses après chaque auteur cité.

manifestent seulement par un retard de croissance ou une anorexie isolée et qui ne peuvent être diagnostiquée que par une étude minutieuse de l'absorption intestinale, ou même uniquement par l'étude d'un fragment de muqueuse intestinale prélevé par biopsie aspiration (27, 29). La fréquence avec laquelle on trouve des anticorps contre la gliadine chez les témoins, est cependant 150 à 200 fois supérieure à la fréquence de la maladie coeliaque dans la population générale (1/3000 environ en Angleterre). De plus les examens effectués chez un de nos témoins qui avait une agglutination jusqu'au 1/256 ont montré que son absorption et que sa muqueuse intestinales étaient normales (en dehors d'une infiltration particulière par des polynucléaires éosinophiles).

3 - La constatation d'anticorps contre la gliadine ne témoigne peut être pas d'une maladie coeliaque en évolution, mais seulement d'une prédisposition à la maladie qui nécessiterait la conjonction d'autres facteurs pour se déclarer.

4 - Une élévation modérée de tous les anticorps contre la gliadine, chez un certain nombre de témoins représente peut être l'exagération, l'extrême limite d'un phénomène normal, puisque le passage de protéines non dégradées à travers la muqueuse intestinale est constant.

5 - Certains arguments suggèrent que les anticorps qui sont mis en évidence chez les sujets normaux sont différents (non sensibilisants) de ceux que l'on détecte chez les malades. En effet l'ingestion d'une grande quantité de gliadine les fait disparaitre, chez les enfants atteints de maladie coeliaque, mais est sans effet chez les témoins qui possèdent les mêmes anticorps (4).

6 - D'autre part, d'après certains auteurs ALARCON-SENOVIA et HEINER (1) (21), les anticorps ne sont détectés chez les témoins que si l'on utilise des antigènes impurs ; la réaction ne serait donc pas spécifique chez eux. ALARCON-SENOVIA (1), par exemple, n'a trouvé aucun résultat positif avec la fraction III de FRAZER qui est préparée par des hydrolyses successives de la gliadine avec la pepsine, la trypsine et les pro-carboxypeptidases A et B.

HEINER et coll. (21), n'ont trouvé non plus aucun résultat positif en dehors de la maladie coeliaque, avec une fraction purifiée de gliadine qu'ils appellent "GLI I" , alors qu'ils en dénombrent plusieurs avec un extrait de blé cru, dans différentes affections gastro-intestinales. Il faut, toutefois, remarquer que TAYLOR et coll. (36) trouvent des résultats positifs chez les témoins en utilisant la même technique et la même fraction de gliadine (fraction III de FRAZER) que ALARCON-SENOVIA (1). Mais la fraction III de FRAZER nécessite l préparation en laboratoire, assez complexe, dont le produit final n'est peut être pas constant.

En définitive il est impossible de conclure.

B - Les anticorps contre les autres protéines alimentaires

Nous avons trouvé des anticorps eontre la bétalactoglobuline et contre l'extrait protéique du riz avec la même fréquence que les anticorps contre la gliadine (environ 6 %); par contre nous n'avons détecté des anticorps contre la caséine qu'exceptionnellement (1 fois sur 89) . Ceci rejoint les constatations des autres auteurs (1, 7, 8, 11, 14, 16, 26, 35). Les problèmes soulevés par l'existence de ces anticorps sont les mêmes que ceux que nous avons discuté précèdemment.

II - LES ANTICORPS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE MALADIE COELIAQUE

A - Anticorps contre la gliadine

Nous avons confirmé la présence d'anticorps contre la gliadine, à un taux souvent élevé, chez environ la moitié des enfants atteints de maladie coeliaque qui consomment du gluten. Cette fréquence est comparable à celle trouvée par BERGER et coll. (4) et TAYLOR et coll (36); HEINER et coll (21) ne l'ont détecté que dans 1/3 des cas, alors que pour ALARCON-SENOVIA (1) les résultats sont presque toujours positifs (15 fois sur 17). Ces différences tiennent, probablement, pour une part , à la nature des antigènes utilisés (21) bien que, comme chez les témoins, des résultats contradictoires soient obtenus avec la même fraction protéique (fraction III de FRAZER). Elles tiennent sûrement aussi au mode de sélection des cas, c'est-à-dire à la rigueur des critères de diagnostic, et aux conditions dans lesquelles se trouvent les malades au moment de l'examen, avant tout traitement ou en rechute ; ces deux derniers points ne sont précisés dans aucune des statistiques publiées.

Il n'est toutefois pas inutile d'insister sur l'importance d'un diagnostic certain dans une telle étude, toute erreur risquant d'augmenter la fréquence des résultats négatifs. Cette certitude n'est obtenue que dans les cas où l'on peut montrer que la réintroduction du gluten provoque la réapparition d'une atrophie villositaire chez un malade dont la muqueuse intestinale était redevenue strictement normale. Le plus souvent, on est obligé de se contenter d'une probabilité, mais il faut au moins exiger l'association de troubles objectifs de l'absorption intestinale et de lésions histologiques typiques et leur amélioration sous l'effet du régime sans gluten.

Le stade évolutif de la maladie est également important dans la discussion. En effet la fréquence des résultats positifs diminue dans les mois

qui suivent la suppression du gluten. Entre 3 mois et 1 an les anticorps ne sont plus retrouvés qu'une fois sur 3 ; entre un an et 2 ans : une fois sur 4 et après 2 ans une fois sur 7.

En revanche, la fréquence des résultats positifs augmente après la réintroduction du gluten : dès la première année 60 % des malades ont des anticorps; après 2 ans, ce pourcentage atteint presque 80 %.

Ces constatations qui sont identiques à celles qui ont été faites dans les intolérances au lait (35) n'ont en elles-même rien de surprenant. Une autre constatation nous parait plus intéressante : le taux des anticorps peut s'élever transitoirement après quelques jours ou quelques semaines de régime sans gluten. La moitié des résultats négatifs deviennent ainsi positifs. Ceci suggère, comme les expériences de BERGER (4), et de HALPERN (20) que l'absence d'anticorps circulant peut être la conséquence d'un "épuisement" naturel dû au passage d'une trop grande quantité de gliadine à travers la muqueuse intestinale altérée. En outre, ceci démontre l'importance de la répétition des examens immunologiques après la suppression des farines, avant d'affirmer un résultat négatif.

B - Anticorps contre les autres protéines alimentaires

L'élévation du taux des anticorps contre la gliadine s'accompagne souvent d'une augmentation du taux des anticorps contre d'autres protéines, en particulier, les extraits protéiques de riz et la béta-lactoglobuline. Ceci n'est cependant pas constant, on observe des malades qui ont seulement des anticorps contre la gliadine et d'autres qui ont des anticorps contre le riz la béta-lactoglobuline ou contre la caséine mais pas contre la gliadine. De plus, si la vitesse de disparition de ces anticorps est à peu près superposable à celle des anticorps contre la gliadine après l'institution du régime sans gluten ; leur vitesse de réapparition lors de la rechute est beaucoup

plus lente ; ils ne sont notés à un taux significatif qu'après deux ans de régime normal, quand la muqueuse est altérée alors que, nous l'avons vu, les anticorps contre la gliadine réapparaissent dans la première année.

Ceci suggère que le mécanisme de production des anticorps contre la gliadine et des anticorps contre les autres protéines alimentaires est différent. Ces derniers sont certainement la conséquence de l'atrophie de la muqueuse et traduisent seulement le passage excessif de ces protéines dans la circulation.

C - Rôle des anticorps contre la gliadine dans la pathogénie de la maladie.

Le mécanisme de production des anticorps anti-gliadine et leur rôle dans la pathogénie de la maladie sont discutés. Les lésions anatomiques ne sont pas dues à une action directe du gluten sur la muqueuse. On s'attendrait , en effet, dans ce cas, à une réparation extrêmement rapide des villosités après la suppression de la farine, puisque la vitesse de renouvellement de l'épithélium est d'environ 24 heures. Or la muqueuse ne reprend un aspect normal qu'en un ou deux ans ou même trois quelquefois. Il existe, d'autre part, dans le chorion une infiltration cellulaire importante, faite essentiellement de cellules plasmocytaires que les études en immuno-fluorescence (HEINER, MALIK et WALTER RUBIN (30, 33) montrent contenir une grande quantité d'anticorps. Il existe donc vraisemblablement un conflit immunologique dans la muqueuse intestinale, conflit qui est responsable de la constitution et de la persistance des lésions histologiques . WALTER RUBIN et coll. ne constatent toutefois pas de réaction locale, entre les immuno-globines présentes dans le chorion et la gliadine et n'ont pas pu démontrer la présence d'anticorps humoraux contre la muqueuse intestinale dans le sérum des malades (33).

L'origine de ce conflit immunologique est peut-être un déficit enzymatique portant sur une peptidase spécifique d'un peptide riche en

glutamine et en proline. Ce déficit provoquerait le passage dans le sang d'une protéine anormale très antigénique, qui déterminerait la formation normale d'anticorps. La réaction immunologique est peut être à l'opposé, une réaction particulière de certains sujets au passage dans le sang de protéines normales. L'absence, de corrélation entre le taux d'anticorps circulants et l'état de la muqueuse intestinale (36) et la présence d'anticorps en l'absence de lésions évidentes de l'épithélium (1 observation personnelle) ne constituent des arguments en faveur ni de l'une ni de l'autre théorie.

III - LES ANTICORPS DANS LES FAMILLES DES MALADES

De nombreux travaux ont établi l'identité entre la maladie coeliaque de l'enfant et la sprue idiopathique de l'adulte et ont montré qu'il existe une concentration familiale des cas.

Les premières enquêtes ont été faites avec des critères insuffisants (2, 9, 10, 13, 37) en particulier l'effet du régime sans gluten n'a pas été étudié. Il n'est donc pas possible d'en tenir compte pour calculer la fréquence de la maladie ni l'incidence familiale.

En revanche, des renseignements valables peuvent être tirés de l'enquête de CARTER et coll. (12) qui porte sur les familles de 88 enfants dont le diagnostic a été porté dans des conditions précises (histoire clinique évocatrice, existence d'une stéatorrhée indiscutable, mesurée par la méthode des bilans et amélioration avec le régime sans gluten). Cette étude montre que la maladie est 60 fois plus fréquente dans les familles des malades (1/50 que dans la population anglaise (1/3000), pourcentage qui reste cependant très éloigné des proportions mendeliennes : aucune consanguinité n'a été trouvée ; une discordance chez des jumeaux monozygotiques a été notée, le mode de transmission de cette maladie n'apparaît pas clairement.

Récemment Mc DONALD et Coll. ont apporté une contribution importante à cette question (29) par l'étude histologique de la muqueuse intestinale chez 96 ascendants, descendants et collatéraux de 17 malades adultes. Ils ont ainsi découvert 11 autres cas, groupés dans 6 familles ; 6 de ces cas étaient soupçonnés cliniquement ; sur les 5 autres, 4 étaient totalement latents puisqu'ils n'avaient même pas de stéatorrhée. L'examen des arbres généalogiques des familles dans lesquels on trouve plusieurs sujets atteints (une fille, un frère, un neveu et une nièce dans une famille ; une soeur et ses deux filles dans une autre ; 2 frères dans 3 fratries; et enfin une fille dans la 6e famille) est évocateur d'un mode de transmission dominant à manifestation irrégulière ; certains sujets qui sont probablement "conducteurs" sont indemnes de toute lésion intestinale.

Notons que RUBIN et ses coll. (29) à la suite de CARTER et coll. (12) et de HARDWICK (23) ont constaté une nette prédominance de filles dans leurs séries : environ 2 fois plus de filles que de garçons atteints ; nous n'avons pas retrouvé cette différence chez nos malades : 21 garçons pour 20 filles, ce qui rejoint les observations de BLACK (2) 92 garçons pour 89 filles.

Notre étude ne nous a pas permis de découvrir beaucoup de sujets porteurs d'anticorps circulants contre la gliadine, puisque la fréquence des résultats positifs (7,2 %) est la même ou à peine supérieure à celle des témoins (6,2 %). Cependant dans une famille, un titre élevé d'anticorps a été trouvé chez un frère de la mère et chez une de ces filles ainsi que chez 2 autres cousins germains maternels ; le pourcentage des résultats positifs (24 %) est dans ce cas 4 fois supérieur à celui de la population générale.

Des anticorps contre d'autres protéines alimentaires ont aussi été mis en évidence, soit chez les mêmes sujets (5 fois) soit chez des sujets qui n'avaient pas d'anticorps contre la gliadine (7 fois). Nous ne savons pas encore si ces sujets ont ou non des lésions intestinales et des troubles de

l'absorption (cette étude doit être faite au cours de cette année). Il est probable que la biopsie intestinale permettra de montrer qu'un certain nombre d'entre eux sont réellement atteints. La recherche des anticorps aura ainsi permis de sélectionner les sujets qui ont le plus de chances d'avoir une forme latente de la maladie. Elle ne permettra cependant pas de les découvrir tous puisque, comme nous l'avons vu, un malade sur deux seulement a des anticorps contre la gliadine décelables avant tout traitement.

Le phénomène "d'épuisement naturel" diminue certainement la fréquence des résultats positifs dans les familles comme il le fait chez les malades.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons recherché et dosé les anticorps circulants contre la gliadine, la béta-lactoglobuline, la caséine et l'extrait protéique de riz, chez 104 sujets normaux, 33 enfants atteints de maladie coeliaque par intolérance au gluten et chez 151 de leurs ascendants et collatéraux. La méthode utilisée est celle de l'hémagglutination passive avec des hématies traitées par la benzidine.

Les anticorps contre la gliadine sont rares chez les témoins (moins de 6 %), fréquents chez les malades (50 %). C'est seulement chez les malades que les résultats très positifs sont retrouvés. Le dosage des anticorps contre la gliadine représente donc une épreuve utile pour le diagnostic de la maladie.

Les anticorps contre les autres protéines alimentaires sont plus fréquents chez les malades que chez les témoins, et notamment chez ceux porteurs d'anticorps contre la gliadine. L'étude de leur taux en fonction du régime, montre que les anticorps contre la gliadine diminuent et disparaissent en même temps que les anticorps contre les autres protéines alimentaires sous l'effet du régime sans gluten. En revanche, lors de la réintroduction du gluten, ils réapparaissent beaucoup plus vite que les anticorps contre les autres protéines alimentaires. Ceci suggère que les mécanismes de formation de ces anticorps sont différents.

Dans certaines familles, les anticorps contre la gliadine ne sont pas plus fréquents que chez les témoins. Dans d'autres familles, au contraire, il existe une différence significative entre les témoins et les ascendants et collatéraux des malades.

Le dosage des anticorps contre la gliadine ne représente pas, dans l'état actuel de nos connaissances, un test assez sûr pour que l'on puisse tirer de cette étude des conclusions sur l'éventuel caractère héréditaire de la maladie.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. M. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALARCON-SENOVIA D., HERSKOVIC T., WAKIN M.D., GREEN P.A. et SCUDAMORE H.H.-

Présence of circulation antibodies to gluten and milk Fractions in Patients with Non tropica Sprue.
Amer. Med. I964, 36, 485.

2 - BLACK J.A.-

Possible factors in the Incidence of coeliac disease.
Acta Paediatrica, I964, 53, I09.

3 - BENACERRAF B., BIOZZI G. et HALPERN B.N.-

The effect of histamine upon the local fixation of antibodies in the skin of the guinea Pig.
J. Immunol. I964, 73, 318.

4 - BERGER E. et FREUNDENBERG E.-

Ist die Coeliakie durch Allergie gegen Gliadin bedingt.
Schweiz. Ped. Wschr. I963, 95, 549.

5 - BERNARD J.G.-

L'allergie alimentaire et digestive. A propos du Ier congrès international de Vichy. 28-30 Juin I933.
Gaz. Hôp. (Paris) I963, 34, I5I7.

6 - BOYDEN S.V.-

The absorption of proteines on erythrocytes treated with tannic and subsequent hémagglutination by antiprotéin Sera,
Journal of Experimental Medecine I95I, 93, I07.

7 - BURGIN-WOLFF A. et BERGER E.-

Die Bildung von Antikorpen gegen verschiedene Kuhmilch-proteine bei Neugeborenen, Kindern, erwaschenen un graviden.
Experientia (Basel) I963, I9, 22.

8 - BURGIN-WOLFF A. et UST M.-

Die Bedeutung des Nacweiss präzipitierender Antikörper gegen einzelne proteine der Kuhmilch.
Schweiz. Med. Wachr. I963, 93, 760.

9 - BOYER P.H. and ANDERSEN D.H.-

Genetic study of coeliac disease : incidence of coeliac disease, gastro-intestinal disorders, and diabetes in pedigrees of children with coeliac disease.
J. Dis. Child. I956, 9I, I3I.

10 - COOKE W.T., PEENEY A.L.P., and HAWKINS C.F.-

Symptomes, signes and diagnostic features of idiopathic steatorrhoea.
Quart. J. Med. I953, 22, 59

11 - COLE N.Q. et DEES S.C.-

Allergenic properties of milk and milk proteins. a study of anaphyllaxis in Guinea pigs.
J. Pediat. I963, 63, 256.

12 - CARTER C., SHELDON W., and WALKER -

Inheritance of coeliac disease.
Ann. Human genet. I959, 23, 266.

13 - DAVIDSON L.S.P., and FOUNTAIN J.R.-

Incidence of sprue syndrome with some observation on natural history.
Brit. M.J. I950, I, II57.

14 - FREZAL J. et REY J.-

L'intolérance à la béta-lactoglobuline.
Journées Pédiatriques I964, 9I-98.

15 - GARNIER J.-

Mise au point sur la séparation, l'identification et le dosage des protéines du lait de vache, à l'exclusion des caséines.
ANN. Biol. An. bio. bioph. I964, 4, II63.

16 - GUNTHER N., ASCHAFFENBURG R., MATTHEES R.H., PARISH W.E. et COOMBS R.R.A.-

The level of antibodies to the proteins of cow's milk in the sérum of normal human enfants;
Immunol. I960 , 3 , 296.

17 - HALPERN B.N., LAGRUE G., LAGRUE R. et BRANELLEC A.-

Recherches sur la perméabilité du tractus digestif et sur le processus de sensibilisation à des protéines étrangères par voie digestives chez l'animal et chez l'homme.
Revue française d'Allergies alimentaires , I96I, I, I

I8 - HALPERN B.N., LAGRUE G., LAGRUE R.-

Le rôle des facteurs enzymatiques digestifs dans le déterminisme des allergies alimentaires.
Med. et Hyg. (Genève) I963, 21, 776.

19 - HALPERN B.N., JACOB M., BINACHI R. et PARLEBAS J.-

Mise en évidence et dosage des anticorps allergiques par l'hémagglutination in vitro dans les syndromes allergiques humains et expérimentaux.
Revue Française d'allergie I961, 4, 201.

20 - HALPERN N.B. et KY N.T.-

Etude clinique et immunologique d'un cas de maladie coeliaque par sensibilisation au gluten.
Med. et Hyg. (Genève) I964, 22, 55.

21 - HEINER D.C.-

Intestinal absorption of immunologically intact food proteins
J. Pediat. I963, 62, 744 (abstract)

22 - HOLLAND N.R. , HONG R., DAVISN C., WEST C.D.-

Significance of precipitating antibodies to milk proteins in the serum of infants and children.
J. Pediat. I962, 61, I8I

23 - HARDWICK C.-

Procynosis in coeliae disease : a review of seventy three cases.
Arch. Dis. Childh. I939, 14, 279.

24 - JOHNSTONE D.E.-

Study of the significance of food antigen precipitins in sera of food-sensitive and normal children.
Annuals of Allergy I963, 21, 206.

25 - KABAT E.A., LIACOPOULOS F., LIACOPOULOS-BRIOT M., HALPERN B.N., et RELYVED E.H.-

Studies on the sensitizing properties of human antisera and purified antibodies.
J. Immunol. I963, 90, 8I0.

26 - LALANDE J.A.-

Etude des anticorps sériques contre la gliadine et les protéines du lait de vache au cours de la maladie coeliaque et de l'intolérance au lait chez l'enfant.
Thèse Paris I965.

27 - LAMY M. , FREZAL J. et REY J.-

Les stéatorrhées par troubles de l'absorption intestinale in physiologie de digestion-absorption intestinale chez l'enfant. XIX Congrès de l'association des pédiatres de langue française I963, Tome I,

28 - LAMY M., FREZAL J. et REY J.-

Pathogénie de la maladie coeliaque
Med. et Hyg. (Genève) I964, 22, 57.

29 - Mac DONALD W.C., DOBBINS W.O. et RUBIN C.E.-

Studies of the familial nature of coeliac sprue using biopsie of the small intestine.
New Engl. J. Med. I965, 272, 448.

30 - MALIK G.B., W.C. WATSON, B. MURRAY and CRUICKS HAND-

Immunofluorescent antibody studies in idiopathic steatorrhoea
Lancet I964, I, II27.

31 - PETERSON R.D.A. et GOOD R.A.-

Antibodies to cow's milk proteins. Their presence and significance.
Pediatrics I963, 31, 209.

32 - POKORNA M., SOUREK J. et SVEJCAR J.-

Die bedeutung des Präzipitine gegenüber gliadi ins serum von Kindern mit Cöliakie.
Helv. Pediat. Acta I963, I8, 393.

33 - RUBIN W., FAUCI A.S., SLEISENGER M.H. and JEFFRIES G.H.-

Immunofluorescent studies in adult coeliac disease.
J. of Clin. Invest. I965, 3, 475.

34 SAPERSTEIN S. et ANDERSON D.W.-

Antigenicity of milk proteins of prepared formulas mesuread by precipitin ring test and passive cutaneous anaphylaxis in the guinea pig.
J. Pediat. I962, 61, I96.

35 - SAPERSTEIN S., ANDERSON D.W., GOLDMAN A.S. et KNIKER W.T.-

Milk allergy III. Immunological studies with sera from allergic and normal children.
Pediatrics, I963, 32, 680.

36 - TAYLOR K.B., TRUELOVE S.C. et WRIGHT R.-

Serologic reactions to gluten and cow's milk proteins in gastro-intestinal disease.
Gastro-enterology I964, 46, 99.

37 - THOMPSON M.W.-

Heredity, maternal age and birth order in etiology of coeliac disease.
Am. J. Human Genet. I95I, 3, I59.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90